



Universiteit Utrecht

[redacted]
[redacted]
[redacted]
De Uithof, Utrecht

23 januari 2007
[redacted] 07/01443

Academisch Biomedisch Centrum
DEC-ABC

[redacted]
ambtelijk secretaris
Telefoon 030 250 9247
Fax 030 250 5022
Huispost D 01.343
E-mail dec-abc@umcutrecht.nl

Onderzoeksproject : Ontwikkelen van lama zware keten antilichamen tegen
cellulaire receptoren en hun liganden betrokken bij kanker
DEC-nummer : 2007.III.01.013 (= 06/303)
GDL-nummer : Onbekend
Advies d.d. 17/01/2007 : Aanhouden, ambtelijk afhandelen
Aantal en soort dieren : Niet van toepassing
Geldstroom : Intern

Geachte heer [redacted]

De DierExperimentenCommissie (DEC-ABC) heeft het door u ingediende bovenvermelde onderzoeksproject besproken.

Advies en voorwaarde(n):

De DEC heeft de intentie uw aanvraag van een positief advies te voorzien, maar wil graag eerst antwoord ontvangen op de volgende vragen:

In zijn algemeenheid wil de DEC graag van u weten waarom u im injecteert. Is het niet mogelijk om de dieren subcutaan te injecteren?

Delen C1 en C2, punt 2a: De DEC merkt op zich af te vragen waarom de boosts precies gelijk zijn aan de primo injectie. Kunt u hier een toelichting geven waarom u dit schema wilt toepassen? Daarnaast wil de DEC van u weten welk volume u injecteert.

Delen C1 en C2, punt 3a: De DEC wil graag een nadere specificatie van het ongerief tgv Stimune van u ontvangen. De DEC heeft voorkeur voor het gebruik van QuilA en vraagt zich af of dat niet gebruikt kan worden in de delen C1 en C2.

Delen C1 en C2, procedure 7: Indien u vaker bloed wil afnemen dan nu vermeld in uw aanvraag, dient u dit via de proefdierdeskundige aan te vragen.

Deel C3, punt 7: Deze ingreep dient u separaat aan te vragen.

Het advies 'ambtelijk afhandelen' betekent dat de ambtelijk secretaris buiten een vergadering om uw antwoorden kan beoordelen en het advies kan aanpassen.

Per 1 januari 2007 zijn de DEC-DGK/FSB en de DEC-GNK gefuseerd tot de DEC-ABC. Op grond hiervan krijgen alle ingediende DEC aanvragen een nieuw uniform nummer, ongeacht of het een vervolg- of herhalingsaanvraag danwel het beantwoorden van vragen betreft. Ik verzoek u dringend voortaan alleen dit nieuwe nummer te gebruiken bij correspondentie met de DEC-ABC.

Informatie over de DEC-ABC is te vinden op internet. Het adres is: www.dec.uu.nl. Hier vindt u o.a. het vergaderschema en de werkwijze van de DEC. U kunt hier ook de verschillende DEC-formulieren downloaden.



2

Conform het advies van de DEC wordt vooralsnog geen toestemming verleend tot het uitvoeren van deze dierproef. De DEC verzoekt u in geval van vragen en/of opmerkingen deze te beantwoorden in een brief en zo nodig aangepaste formulieren als bijlage mee te zenden.

Namens de vergunninghouders,
het College van Bestuur UU en/of Raad van Bestuur UMC Utrecht,


ambtelijk secretaris DEC-ABC

C.c.:

GDU

, proefdierdeskundigen

2007. III. 01. 013
28/2

[REDACTED]
Van: [REDACTED]

Verzonden: dinsdag 30 januari 2007 10:49

Aan: dec-abc

Onderwerp: DEC-nummer:2007.III.01.013

Geachte mevrouw [REDACTED]

Hierbij stuur ik mijn antwoorden op de vragen en opmerkingen in uw brief van 23 januari jl als attachment.

Op uw aanwijzing, heb ik punt 7 van Deel C3 (Deel C-ZZ-A5) als een seaparaat immunisatie aangevraagd, en stuur ik mee een copie van de nieuwe Deel C, samen met Delen A&B. Hopelijk wordt dit aanvraag snel afgehandeld.

Vriendelijke groeten,
[REDACTED]

[REDACTED]
Utrecht University

[REDACTED]
Faculty of Science
[REDACTED]
[REDACTED]

Tel: [REDACTED]

fax: [REDACTED]

URL: [REDACTED]

ARCHIEF R.v.B. UMC	
COIT.NR.	02346
datum ontv.	- 5 FEB. 2007
behandeling:	Dec
afschrift:	

ABC
Dierexperimentencommissie DGK/FSB

Utrecht, 29 januari 2007

Onderzoeksproject : Ontwikkelen van lama zware keten antilichamen tegen
cellulaire receptoren en hun liganden die betrokken zijn bij
kanker en andere ziektes
DEC-nummer : 2007.III.01.013

Geachte commissie,

In antwoord op uw vragen en opmerkingen opgesteld in uw brief dd. 23 januari 2007,
het volgende:

Uit eerdere immunisaties die uitgevoerd werden door [REDACTED] (patents:
[REDACTED]) is gebleken dat immunisaties met vrije
antigenen de beste immuunrespons in zware keten antilichamen geven wanneer ze
intramusculair geïnjecteerd worden in de aanwezigheid van adjuvans, terwijl
subcutaan injecties alleen bij intacte cellen en weefsels, zonder adjuvans, een goede
respons geeft. Bovendien er is gebleken dat twee priming met de hele dosis en vier
boosts met halve dosis met tussen periodes van een week en allen in de aanwezigheid
van adjuvans resulteert in de beste respons in zware keten antilichamen. Door de
eerdere verkregen successen, ook uit de recente immunisaties hier in Utrecht, wensen
we aan dit immunisatie protocol te houden.

De antigenen worden geïnjecteerd in volumina van 0.5ml en 4ml (1:1 gemixt met
adjuvans [REDACTED]) voor enkele en meerdere antigenen, respectievelijk. In het geval
van 4ml wordt er op twee plaatsen geïnjecteerd.

[REDACTED] is een water-in-minerale olie emulsie adjuvans, ontwikkeld door [REDACTED]
[REDACTED], dat de B cellen sterk activeert. In de code of practice voor het
immuniseren van proefdieren (aangepaste 2^{de} versie, augustus 2000), zou [REDACTED]
geclassificeerd worden als adjuvans dat matig tot ernstig ongerief kan veroorzaken bij
intramusculair toediening. In de ruime 20 jaar ervaring opgedaan met [REDACTED] zijn er
geen noemenswaardige bijwerkingen beschreven. De recente uitgevoerde
immunisaties, met [REDACTED] als adjuvans, hier in Utrecht zijn zonder zichtbaar
ongerief voor de dieren verlopen.

De werkzaamheid van [REDACTED], als adjuvans, in Lama's was niet eerder onderzocht. In
de voorgestelde immunisatie experiment, willen we de adjuvans werking van [REDACTED]
in combinatie met peptide antigenen die gefuseerd zijn aan de IgG binding domain ZZ
bestuderen. Bij goede immuunrespons in zware keten antilichamen, zullen we

immunisatie experimenten plannen met gewone antigenen in de aanwezigheid van
[redacted] als adjuvans.

Vertrouwend u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd, hoop ik op een spoedig
positief besluit.

Met vriendelijke groet,

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

De Uithof, Utrecht



Dierexperimentencommissie Academisch Biomedisch Centrum

Het aanmeldingsformulier dient uiterlijk 12 dagen voor de eerstvolgende DEC vergadering ge-e-mailed te worden naar:

dec-abc@umcutrecht.nl

Te behandelen in:

- ☐ Kamer I (Gedrag en Hersenen)
☐ Kamer II (Beeldvorming, Hart/longen, Immunologie & Infectie, Vaten)
☒ Kamer III (Anesthesie, Endocrinologie & Voortplanting, Experimentele cardiologie, GDL- bedrijfsvoering, Heelkunde, Orthopedie)
☐ Ter beoordeling aan de DEC

Aantal toegevoegde C-formulieren: 3

Voor toelichting zie website (www.dec.uu.nl).

Indien u te weinig ruimte heeft, wordt u verzocht een aparte bijlage mee te sturen.

DEEL A: GEGEVENS ONDERZOEKSPROJECT:

1. a. **Titel van het onderzoeksprogramma:** Lama zware keten antilichamen voor diagnostiek en therapie
- b. **Titel van deze studie:** Ontwikkelen van lama zware keten antilichamen tegen cellulaire
(uniek, betreft uitsluitend de hieronder aangemelde receptoren en hun liganden die betrokken zijn bij kanker en
dierproeven!) andere ziektes
- c. **Code t.b.v. registratie dierproeven en proefdieren:** 01
Zie www.dec.uu.nl voor de lijst met codes (bij formulieren)
- d. **Departement/Divisie/Anders:** Biologie
- e. **Sectie/Afdeling:** Cellulaire Architectuur en Dynamica (CA&D)
- f. **Projectleider:** [Redacted]
(Eindverantwoordelijke)
- g. **Onderzoeker (met art.9 status):** [Redacted]
(Direct verantwoordelijke)
- h. **Adres onderzoeker:** [Redacted]
Telefoonnr.: [Redacted] **E-mail adres:** [Redacted]
- i. **Aanvang studie (zie 1b):** 24 oktober 2006 **Einde studie:** 01 december 2007

2. a **Deze aanvraag betreft** (zie zonodig website voor toelichting):

- ☐ een nieuwe aanvraag
☐ een onderzoeksproject dat langer dan 5 jaren loopt en daarom als volledig nieuwe aanvraag wordt ingediend. Graag tevens toevoegen:
- een korte samenvatting (half A4'tje) van behaalde resultaten met vermelding van gepubliceerde artikelen;
- een argumentatie waarom u het onderzoek wil voortzetten.
☐ een vervolgaanvraag
☒ een herhaalde aanvraag: ☒ ongewijzigd
☐ gewijzigd

Indien bekend graag vermelden: DEC-nummer: 06/303
Vervolnummer:
GDL reg.nr.:



Aanmeldingsformulier ten behoeve van ethische toetsing gebruik proefdieren
ONDERZOEK

2007



- b. In geval van een herhaalde aanvraag **MET** wijzigingen, geef hieronder duidelijk aan welke wijzigingen zijn aangebracht t.o.v. de eerdere aanvraag. (Maximaal 500 tekens beschikbaar)

- c. In geval van een herhaalde aanvraag **ZONDER** wijzigingen, geef hieronder duidelijk aan waarom u het onderzoek opnieuw aanvraagt. (Maximaal 500 tekens beschikbaar)

herhaalde aanvraag vanwege hernieuwde meldingsformulieren.

- d. In geval van een vervolgaanvraag, geef hieronder duidelijk aan op welke onderzoeksresultaten u deze vervolgaanvraag baseert. (Maximaal 500 tekens beschikbaar)

3. Overige medewerkers betrokken bij handelingen aan proefdieren:

onderzoekers (art. 9 bevoegd)

dierversorger/biotechnici (art. 12 bevoegd) [redacted] (toezichthoudende dierenarts)
Niet-GDL [redacted] (hoofd dierversorzors), [redacted]
[redacted]

analisten functie of bevoegdheid

stagiaires, studenten (zonder bevoegdheid) [redacted]

anderen functie of bevoegdheid



Aanmeldingsformulier ten behoeve van ethische toetsing gebruik proefdieren
ONDERZOEK

2007



4. Het betreft hier onderzoek uit de:

- ☐ 1e geldstroom;
☐ 2e geldstroom; via:
☒ 3e geldstroom; via: EU project (EMPRO)
☒ 4e geldstroom; via: [REDACTED]

Indien het een commercieel gesponsord onderzoek betreft, dat wordt uitgevoerd door een onderzoeker met een dienstverband met de UU of het UMC Utrecht, dient ook het formulier 'Interne doorbelasting' ingevuld en meegezonden te worden. U kunt dit formulier vinden op de website (www.dec.uu.nl) onder 'formulieren'. Zonder dit formulier wordt uw aanvraag niet in behandeling genomen.

5. Hoe heeft de beoordeling van de wetenschappelijke kwaliteit van het onderzoeksproject plaatsgevonden?

- ☐ Interne wetenschappelijke commissie(s), te weten:
☐ Extern, te weten: EU
☐ Collectebusfondsen, namelijk:
☐ Industrie, namelijk:
☒ Anders, nl: Projectleider

6. Korte omschrijving van vraagstelling, doel en belang van het onderzoek, mede in het licht van het voorgestelde proefdiergebruik en resultaten tot op heden behaald in het onderzoekstraject:

Achtergrond (Maximaal 2000 leestekens beschikbaar, indien u onvoldoende ruimte heeft, kunt u een bijlage toevoegen): Kameelachtigen zoals lama's en kamelen beschikken over een IgG klasse die uitsluitend uit twee zware ketens bestaat, in tegenstelling tot de conventionele IgG die gevormd zijn door twee zware en twee lichte polypeptideketens. Het functionele antigeen bindend domein van deze zware keten antilichaam (VHH) is als gevolg hiervan een klein polypeptide van ~15 kDa. Door hun kleine maat en hun hoge recombinant expressie in verschillende micro-organismen, hebben de VHHs een hoge potentie om gebruikt te worden in diagnostiek en therapie voor menige ziektes voor mens en dier. Uit de literatuur zijn verschillende voorbeelden bekend van het opwekken van een geschikte immuunrespons in lama's tegen antigenen van diverse oorsprong en vervolgens het isoleren van specifieke VHHs tegen deze antigenen zijn bekend. De verkregen VHHs bleken geschikt te zijn voor diverse toepassingen. VHHs bezitten alle eigenschappen en capaciteit van een monokonaal antilichaam wat betreft herkenning en binding aan het antigeen. Bovendien bezitten VHHs door hun kleine maat additionele voordelen ten opzicht van conventioneel monoklonale antilichamen. Zodoende zijn er bijvoorbeeld VHHs geselecteerd die als enzym inhibitor fungeren. In deze studie, willen wij voor de duur van een periode van drie jaar VHHs genereren tegen eiwitten, receptoren en hun liganden uit humaan cellen en hun pathogenen. De bijdrage van de geselecteerde VHHs in de strijd tegen infectieziektes en chronische ziektes (bv. Kanker) wordt onderzocht. Het aantal immunisatie experimenten en het aantal dieren dat gebruikt zal worden per experiment zal worden gespecificeerd in de C formulieren.



Doel/Hypothese (Maximaal 650 leestekens beschikbaar):

VHHs kunnen een bijdrag leveren in de strijd tegen acute en chronische aandoeningen. VHHs tegen specifieke antigenen, die een sleutelrol spelen bij dergelijke aandoeningen, worden opgewekt door Lama's te immuniseren met het antigeen. Vervolgens, worden de VHHs gezuiverd en toegepast om de functie van dat antigeen tegen te werken en de aandoening te genezen. Doel van elke experiment is het verkrijgen van een goede immunrespons in lama's tegen de gebruikte antigenen. VHHs, die agonistische of antagonistische functies hebben, worden geselecteerd in vitro door middel van display en hun diagnostisch en therapeutisch belang wordt onderzocht.

Belang (Maximaal 325 leestekens beschikbaar)
wetenschappelijk:

Monoklonale zware keten antilichamen zijn goede instrumenten om de processen in cellen en organismen te bestuderen en te manipuleren. VHHs kunnen hun doel moleculen vinden zelfs als ze zich diep in weefsels of binnenin de cellen bevinden. Door hun hoge stabiliteit kunnen deze VHHs verschillende toepassingen hebben.

Maatschappelijk (Maximaal 325 leestekens beschikbaar)

Kanker en infectieziekten vormen een grote bedreiging voor de maatschappij. VHHs kunnen kanker stoppen doordat ze als antagonisten van groeireceptoren kunnen fungeren. VHHs kunnen een waardige alternatief in de strijd tegen pathogenen, die resistent worden tegen de huidige medicijnen.

Samenvatting doel en belang van deze studie, bedoeld voor het openbaar jaarverslag van de DEC:

Deze tekst wordt opgenomen in het openbaar jaarverslag van de DEC en dient begrijpelijk te zijn voor de geïnteresseerde leek.
(Maximaal 1000 leestekens beschikbaar)

Door Lama's te immuniseren met antigenen, die een sleutelrol spelen bij acute en chronische aandoeningen, hopen wij zware keten antilichamen te ontwikkelen, die toegepast zullen worden in diagnostiek en therapie van verschillende ziektes bij mens en dier.

7. Gezien door de proefdierdeskundige:

☒ Ja ☐ Nee, omdat

8. Hierbij verklaart indiener dat de projectleider kennis heeft genomen van en akkoord gaat met de inhoud van deze aanvraag.

Projectleider:

Onderzoeker/art.9. functionaris:

Datum:

08 januari 2007

Datum:

08 januari 2007



DEEL B: GEGEVENS PROEFDIEREN

1. In geval van herhaalde of vervolgaanvraag: hoeveel dieren heeft u voor deze studie (zie 1b) in de afgelopen twaalf maanden aangevraagd (s.v.p. gebruik per diersoort aangeven)?
27 Lama's (Lama glama)

Hoeveel dieren heeft u daadwerkelijk gebruikt (s.v.p. gebruik per diersoort aangeven)?
Verklaar een afwijking tussen aantal aangevraagd en aantal gebruikt. (Maximaal 285 leestekens beschikbaar)
6 Lama's (vanaf november 2006). 27 Lama's werden bepaalt aan de hand van elke dier wordt eenmalig gebruikt voor een experiment. Nu we de toestemming hebben om de dieren te hergebruiken, zullen wij de benodigde aantal dieren aanpassen.

2. Aantal te gebruiken dieren per soort/stam in de komende twaalf maanden.

Diersoort/stam	Aantal	Herkomst
1. Lama glama	15	3 (niet geregistreerde fok/aflevering Nederl
2.		maak een keuze
3.		maak een keuze
4.		maak een keuze
5.		maak een keuze
6.		maak een keuze

3. Worden surplusdieren gebruikt of dieren die al eerder als proefdier zijn ingezet?

Diersoort/stam

1 2 3 4 5 6

(Maximaal 75 leestekens beschikbaar)

☒ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ Ja, tenzij

er geen toestemming is voor hergebruik van de dieren

☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ Nee, omdat

4. a. Waar worden de dieren gehuisvest?

Diersoort/stam	Aantal	Locatie	Indien elders, waar? (Maximaal 45 leestekens beschikbaar)
1. Lama glama	9	maak een keuze	
2.		maak een keuze	
3.		maak een keuze	
4.		maak een keuze	
5.		maak een keuze	
6.		maak een keuze	

Indien elders: wie verzorgt de dieren? (Maximaal 60 leestekens beschikbaar)

Dierenverzorgers van afdeling hoofd diervverzorgers bij



b. Hoe worden de dieren gehuisvest?

Diersoort/ stam	Alleen/ groeps verband	Bedding	Kool verrijking	Specificeer koolverrijking (Maximaal 25 leestekens beschikbaar!)
1.	groep	ja	nee	
2.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	
3.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	
4.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	
5.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	
6.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	

c. Indien van toepassing, motiveer waarom dieren solitair en/of zonder bedding en/of zonder koolverrijking worden gehuisvest. (Maximaal 450 leestekens beschikbaar!)

geen specifiek koolverrijking anders dan hooi. Wel buitenomloop.

5. Wat is de bestemming van de dieren na afloop van het experiment?

Diersoort/stam	Bestemming	Euthanasiemethode:	Anderszins:
1. Lama glama	Anderszins		Hergebruik (immunisaties)
2.	maak een keuze		
3.	maak een keuze		
4.	maak een keuze		
5.	maak een keuze		
6.	maak een keuze		

6. Geef een korte argumentatie waarom de vraagstelling niet met minder dieren of anders dan d.m.v. dierproeven (bijvoorbeeld m.b.v. celweek, computermodellen, etc.) beantwoord kan worden. Waar heeft u advies hierover ingewonnen? (Maximaal 1000 leestekens beschikbaar!)

Het verkrijgen van antilichamen met hoge affiniteit is van groot belang voor de uiteindelijke toepassingen, vooral als het gaat om antilichamen die als antagonisten of agonisten voor een cellulaire receptor moeten functioneren. Antilichamen met hoge affiniteit worden voornamelijk verkregen door immunisatie en de vervolg maturatie van de immune cellen in een het lichaam. Dit mechanisme is moeilijk, en zelfs onmogelijk, in vitro na te bootsen. Om die redenen zijn immunisatie experimenten in dieren noodzakelijk.



7. **Geef een motivering van de keuze van de diersoorten en stammen.** (Maximaal 1000 leestekens beschikbaar)

Functionele zware keten IgG komt alleen bij kameelachtigen, zoals lama's en kamelen voor. Aangezien lama's in relatief kleiner ruimtes kunnen gehouden worden en aangezien dat ze beter handelbaar zijn in vergelijking met kamelen, hebben wij voor lama's gekozen. Bovendien hebben wij in de afgelopen jaren veel ervaringen opgebouwd in het werken met lama VHHs.

8. **Welke methodologische maatregelen (proefopzet, statistiek) worden er genomen om het aantal dieren (zowel het aantal groepen als het aantal dieren per proefgroep) te berekenen en te beperken? Motiveer uw antwoord met uitkomsten van berekeningen (bijvoorbeeld power analyse) en een gedetailleerde methodologische opzet.** (Maximaal 1000 leestekens beschikbaar)

Het aantal dieren dat gebruikt wordt voor elke immunisatie experiment zal in de meeste gevallen tot een minimum beperkt gehouden worden (1 lama voor 1 of meerdere antigenen). Door de variaties in de immunrespons van de dieren willen wij de mogelijkheid open houden dat we meerdere lama's voor een enkel antigeen gebruiken.

9. **Betreft de aanvraag onderzoek met genetisch gemodificeerde dieren?**

☐ ja ☒ nee



DEEL C: OMSCHRIJVING DIERPROEF

Per diersoort en per procedure DEEL C apart beantwoorden en doornummeren. Dit is exemplaar 1. Onderstaande vragen voor elke experimentele procedure per onderwijselement apart beantwoorden (indien nodig dit deel van het formulier kopiëren).

Naam onderzoeker

Afdeling

Titel van deze studie: Sturing van de immuunrespons naar een specifiek epitope

Indien bekend:

DEC nr

2007.III.01.013

Graag protocol/werkplan/behandelschema bijvoegen!

Het is belangrijk om de proefopzet zodanig te beschrijven dat het duidelijk wordt hoe met de gekozen proefopzet de vraagstelling(en) kan(kunnen) worden beantwoord en welke rol de verschillende experimentele groepen daarbij spelen. Vermeld hierbij in elk geval:

- de structuur van het experiment
- experimentele condities (onafhankelijke variabelen) per proefgroep
- de te meten parameters (afhankelijke variabelen) per proefgroep
- de benodigde aantallen proefdieren per proefgroep (inclusief de extra aantallen die men nodig denkt te hebben i.v.m. eventuele verliezen/uitval)

1. Diersoort: Llama glamae
Aantal dieren: 1

2. a. Geef puntsgewijze omschrijving van de experimentele procedure (nummeren) waaraan de dieren worden onderworpen. Vermeld hierbij tevens frequentie, klinische effecten etc. aard, duur ingreep en, indien van toepassing, lengte van de interval tussen de ingrepen.

Sturing van immuunrespons wat opgewekt tegen de GP140 van HIV-1 naar een specifiek peptide epitope. De peptide met wild type sequentie en variaties ervan worden gekoppeld aan immunoglobine (IgG)-bindende ZZ-domain om de immune response te verhogen (Zhao Y., et al., Vaccine. 2005 Oct 17;23(43):5082-90.). De peptide bank wordt geïnjecteerd in een Lama dat eerder geïmmuniseerd werd met GP140 recombinant eiwit. De immunisatie protocol is als volgt:

1. Dag 0, primaire immunisatie i.m. in de nek. Injectie van 10 ug ZZ-A5 + 200 ug [redacted] in 0,5 ml PBS.
2. Dag 7, injectie van 10 ug ZZ-A5 + 200ug [redacted] in 0,5 ml PBS.
3. Dag 7, 10 ml immune serum nemen.
4. Dag 17, 150 ml bloed nemen.

- b. Worden er binnen de procedure farmaca (anders dan pijnstillers) gebruikt? Ja ☐ / ☒ Nee
Zo ja, geef aard, wijze, frequentie en plaats van toediening en dosering aan en mogelijke bijwerkingen.



3. a Schatting van het ongerief dat als gevolg van het experiment bij de dieren optreedt per handeling en per bijbehorend interval.

Gebruik uw opsomming uit vraag 2a als basis maar beschrijf niet alleen ongerief dat wordt veroorzaakt door de handeling zelf maar ook ongerief dat op termijn kan ontstaan als gevolg van die handeling.

Procedure			Ongerief	
Nr.	Duur procedure/ duur gevolg	Frequentie	Beschrijving van het ongerief tijdens en ten gevolge van de procedure	Inschatting
01	5 min/?	1	heeft een ongerief score van 2 wanneer die intramusculair toegediend wordt (code of practice voor het immuniseren van proefdieren; aangepaste versie, augustus 2000)	gering/matig
02	5 min/?	1	heeft een ongerief score van 2 wanneer die intramusculair toegediend wordt (code of practice voor het immuniseren van proefdieren; aangepaste versie, augustus 2000)	gering/matig
03-04	5-10 min/0	1		gering
	/			n.v.t.
	/			n.v.t.
	/			n.v.t.

- b. Duur gehele experiment twee a drie weken

Inschatting ongerief gehele experiment. gering/matig

- c. Specificeer de klinische effecten in geval van (zeer) ernstig ongerief:



4. a. Wordt anesthesie toegepast?

☐ ja, nl.:

in welke vorm:

hoe lang:

met welke intervallen:

☒ nee, omdat:

de verrichte handelingen geen anesthesie behoeven. Als de dieren onhandelbaar worden, zullen we, in overleg met de dierenarts, overwegen anesthesie te gebruiken

b. Wordt pijnbestrijding toegepast?

☐ peri-operatief

☒ post-operatief

☐ beide

nl.:

Finadyne

in welke vorm:

oplossing, 4 ml i.m.

hoe lang:

eenmalige

met welke intervallen:

☐ nee, omdat:

c. Worden andere methoden gebruikt om het ongerief voor de proefdieren zo veel mogelijk te beperken?

☒ ja, nl.:

Adjuvans met een laag ongerief score

☐ nee, omdat:

d. Wanneer acht u het noodzakelijk om het dier te euthanaseren (humaan eindpunt)?

De toezichhoudend dierenarts controleert de gezondheidstoestand van de dieren voortdurend. Als blijkt dat de dieren lijden dan wordt de desbetreffende dier geëuthanaseerd. Zoals bijvoorbeeld: onthouding van een dier van voedsel en/of wateropname voor lange tijd en als gevolg daarvan meer dan 20% gewichtverlies optreedt in 2 dagen.



5. a. Zijn er proefdieren bij die reeds eerder gebruikt zijn in andere onderwijselementen/experimenten?

☒ ja Zo ja, bij welk project (DEC nr.) en met 2007.III.01.013 (matig/ernstig)
welk ongerief:

☐ nee

- b. Worden dezelfde dieren ook nog aan andere experimentele onderwijselementen/procedures onderworpen?

☐ ja Zo ja, bij welk project (DEC nr.) en met
welk ongerief:

☒ nee

6. Uitsluitend voor genetisch gemodificeerde dieren:

- a. Specificeer het fenotype en beschrijf eventueel gerelateerd ongerief.

- b. Hoe wordt dit ongerief ingeschat?
Maak een keuze

7. Opmerkingen:

Mocht er geen duidelijk immunrespons tegen de gebruikte antigeen, zullen we overleggen met de proefdierdeskundige overleggen om een extra boost te geven voor de bloed afname van dag 17.

2007 III 01.013

Beste [REDACTED]

Een onderzoeker [REDACTED] wil graag extra bloed afnemen bij 2 lama's vanwege de slechte kwaliteit van RNA-isolatie.

Momenteel zitten er bij de [REDACTED] 9 lama's gehuisvest, waarvan er onlangs 2 zijn dood gegaan om een onduidelijke reden, die niet met de immunisatieprocedure te maken had (zie e-mail hieronder).

Ik heb geen bezwaar om een extra bloedafname uit te voeren en de 2 dode lama's te vervangen door 2 nieuwe lama's en verzoek derhalve vriendelijk een brief ter accordering naar de onderzoeker te sturen.

Ik heb nog 2 opmerkingen/ vragen:

1. Nu is het zo dat de 2 lama's inmiddels zijn vervangen. Formeel mag de onderzoeker deze 2 nieuwe lama's niet gebruiken voor immunisaties voordat de DEC toestemming heeft verleend om de 2 dode lama's te vervangen. (graag in het advies aan de onderzoeker opnemen).
2. Is het mogelijk om van de DEC een overzicht te krijgen voor welke immunisaties en welk aantal lama's op dit moment door de DEC toestemming is verleend?
3. Verder is de afspraak dat bij het starten van een nieuwe immunisatie door de onderzoeker (waarvoor nog geen toestemming is verleend door de DEC) dit bij de proefdierdeskundige te melden. Die zal vervolgens beoordelen of de immunisatie door de proefdierdeskundige kan worden verleend (cc naar de DEC) of dat de DEC (vergadering) het zal moeten beoordelen.

In afwachting van een reactie,

Met vriendelijke groet,

[REDACTED]

Van: [REDACTED]

Verzonden: maandag 5 februari 2007 11:55

Aan: [REDACTED]

CC: [REDACTED]

Onderwerp: Re: 2007.III.01.013

ARCHIEF R.v.B. UMC	
COF.NR.	05760
datum ontv.	2.8 MAART 2007
behandeling:	Dec
afschrift:	

Beste [REDACTED]

Hierbij de gevraagde informatie.

Wij gaan extra bloed afnemen van twee Lama's die geïmmuniseerd werden met de GP140 eiwitten van HIV. Van deze dieren hebben we een heel slecht VHH library gekregen door de slechte kwaliteit van RNA isolatie. Wij gaan dit RNA isolatie herhalen.

Wij willen ook kijken of we, gebruikmakend van een peptide library met aminozuur variatie van een epitope op de GP140 eiwit, de immuunrespons dat opgewekt werd tegen de GP140 te sturen naar deze epitope.

1) Naam onderzoeker: [REDACTED]

2) Title van de studie: Zware keten antilichamen tegen de GP140 eiwitten van HIV-1.

3) DEC nummer: 2007.III.01.013 (06/303)

4) Einddatum van verleende DEC Toestemming: 01 december 2007.

5) Financieringswijze: 3e geldstroom: EMPRO (EU-project), 4e geldstroom: [REDACTED].

6) Te behandelen in kamer II (Beeldvorming, Hart/Longen, immunologie & Infectie, Vaten).

Wij hebben 2 Lama's besteld om de 2 dode Lama's te vervangen (Totaal hebben wij 9 Lama's bij de afdeling Landbouwhuisdieren). De reden van de dood van de Lama's is niet helemaal duidelijk. Eerder werd gedacht dat het door longwormen kwam, maar later bleek dat de hoeveelheid wormen niet fataal voor de dieren kon zijn. Verder is de tweede dier na medicatie en vaccinatie tegen de longwormen overleden. Het overlijden van de Lama's kon niet toegeschrijven aan de immunisatieprotocol of de gebruikte antigenen doordat een van de lama's die dood gingen was helemaal niet geïmmuniseerd. Verder werd elke antigeen in 2 Lama's geïnjecteerd en is maar een Lama die de antigenen (T-cel coreceptors: B7-H1, B7-H2 en PDL-2) dood gegaan terwijl de andere bleef leven gedurende de hele immunisatie.

Ik had gehoopt dat ik voor de immunisatie met nieuwe antigenen niet hoefde te wachten tot DEC vergadering, en dat ik niet lang na het ontvangen van de antigenen kan immuniseren. Hoe moet ik het aanmelden van nieuwe immunisaties rechtstreeks aan DEC voorstellen? Moet ik dat doen voor de deadline van DEC vergadering?

Uiterraad neem ik de rust periode van 2 maanden in acht tussen 2 immunisaties in 1 Lama.

Vriendelijke groeten,

[REDACTED]

----- Original Message -----

From: [REDACTED]
To: [REDACTED]
Cc: [REDACTED]
Sent: Friday, 02 February 2007 14:57
Subject: RE: 2007.III.01.013

Beste [REDACTED]

Alvorens de DEC positief te kunnen adviseren over een wijziging van het immunisatieprotocol, zou ik graag het volgende van je ontvangen:

1. Een nieuw C-deel (van het DEC-formulier)
2. Voor een snelle afhandeling van een verzoek tot aanpassing van een DEC-aanvraag zijn voor het DEC secretariaat de volgende gegevens nodig:

1. Naam en volledige postadres van de verantwoordelijk onderzoeker (art. 9).
2. Titel van de studie (dus niet van het onderzoeksprogramma).
3. DEC-nummer.
4. Einddatum van de reeds door de DEC verleende toestemming.
5. Financieringswijze van het onderzoek (1°, 2° of 3° geldstroom, bij 2° of 3° geldstroom met vermelding van de financierende instantie).
6. DEC-kamer (I, II of III) waardoor dit onderzoek wordt beoordeeld (zie www.dec.uu.nl)

3. Verder ontvang ik graag een nadere uitleg, waarom je 2 extra lama's nodig hebt (reden overlijden lama's).

Hoeveel lama's heb je momenteel bij de afd. Landbouwhuisdieren gehuisvest? (Je hebt nu toestemming van de DEC om 9 lama's voor je experimenten te gebruiken)

Verder is de afspraak met de DEC, dat wanneer je met nieuwe antigenen wil gaan immuniseren, je dit rechtstreeks meld aan de DEC (dus niet aan de proefdierdeskundigen).

Verder neem ik aan, dat je tussen 2 immunisaties in 1 lama, een rustperiode van 2 maanden in acht neemt.

In afwachting van je reactie,

Met vriendelijke groet,

[Redacted]

Van: [Redacted]
Verzonden: dinsdag 30 januari 2007 17:04
Aan: art14@vet.uu.nl
Onderwerp: DEC: 2007.III.01.013

Geachte heer [Redacted],

Langs deze weg wil ik uw toestemming vragen voor tweeelei ingrepen in de immunisatieprotocollen van Lama's dat we bij de [Redacted] hebben lopen:

1- Alhoewel de eerdere uitgevoerde immunisaties goed verliepen, is de isolatie van mRNA uit de laatste bloed afname niet optimaal verlopen. Wij zijn genoodzaakt om opnieuw bloed af te nemen, maar hiervoor willen we een boost geven, doordat de immuunrespons in zware keten antilichamen, snel achteruitgaat na de laatste boost. 10 dagen later nemen we 150 ml bloed af om mRNA te isoleren uit lymfocieten. Met extra boosts en bloedafname was er rekening mee gehouden in de oorspronkelijke aanvraag (DeelC punt 7), echter wordt er een boost gegeven in plaats van 4 boosts.

2- Naar aanleiding van mijn telefoongesprek met de heer [Redacted] over de mogelijkheid om bij immunisaties met nieuwe antigenen, gebruikmakend van een ongewijzide immunisatie protocol wat al eerder door DEC toegekend is, deze immunisaties bij de proefdierdeskundige per e-mail aan te vragen. De antigenen die we voor deze immunisaties zullen gebruiken zullen veelal afkomstig van gespecialiseerd bedrijven zoals [Redacted] en [Redacted]. Voor de antigenen in bijgesloten Tabel, wensen wij zo snel mogelijk met immunisatie te beginnen. Voor deze immunisatie gaan wij de 2 Lama's die niet werden geïmmuniseerd in de vorige immunisatie ronde gebruiken.

Verder wil ik langs deze mail aangeven dat we bezig zijn met aanschaf van 2 andere Lama's om de overleden dieren te vervangen.

Met vriendelijke groeten,

[Redacted]

[Redacted]
Utrecht University

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Tel: + [Redacted]
fax: + [Redacted]

2007 111.01.013

ARCHIEF R.v.B. UMC	
correspondentie	05071
datum ontv.	15 MAART 2007
behandeling:	Dec
afschrift:	

-----Oorspronkelijk bericht-----

Van: [REDACTED]
Verzonden: woensdag 14 februari 2007 20:34
Aan: [REDACTED]
CC: [REDACTED]
Onderwerp: Re: verzoek uitbreiding Lama immunisaties

Beste [REDACTED],

Dank uw voor uw reactie.
In antwoord op uw vragen het volgende:

1- De maximale immunisaties dat we willen uitvoeren per jaar zal komen te liggen bij 5 immunisaties/per dier/jaar. Dit getal was berekend als volgt: er wordt geïmmuniseerd voor de duur van 6 weken, ~1 week later wordt bloed afgetapt om VHH-banken te maken. Een rustperiode wordt ingelast tot we een bevestiging krijgen van de kwaliteit van de bank, dit duurt minstens 3 weken. Na de rustperiode gaan we toestemming vragen voor continuering van de immunisatie of voor een nieuwe immunisatie met andere antigenen.

Voor elke immunisatie gebruiken we gemiddeld 2 Lama's. (In een immunisatie wordt er 1 of meerdere antigenen tegelijk geïnjecteerd.)

Vooruitlopend op de komende drukte, willen we graag het aantal Lama's bij [REDACTED] van 9 naar 12 verhogen. (Over dit aantal moeten wij nog overleggen met [REDACTED] of hij hiermee instemt.)

Een gewenste rustperiode zou 4 weken na de laatste immunisatie (3 weken na bloedafname). Dit zal in de praktijk langer zijn, sinds 3 weken is een zeer optimistisch raming van de tijd die nodig is voor het bepalen van de kwaliteit van de gemaakte VHH-bank.

Vandaag ben ik begonnen met de immunisatie van 4 Lama's. Ik heb toestemming van DEC voor immunisatie van 5 Lama's: 2 met amyloid-beta+plaques uit hersenenweefsel; 2 Lama's met Catalase en 1 Lama met ZZ-A5 (specifiek epitope van GP140 van HIV). Ik ben begonnen met eerste 4 Lama's. De immunisatie met ZZ-A5 zal later starten, tegelijkertijd met de extra boost en bloed afname van de twee dieren die geïmmuniseerd werden met de GP140 eiwitten van HIV, wanneer ik toestemming hiervoor krijg.

Uitgaande van 5 immunisaties/dier/jaar en 2 dieren/immunisatie komen wij op maximaal 30 immunisaties/jaar.

Hopend u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd,

Met vriendelijke groet,

[REDACTED]

----- Original Message -----

From: [REDACTED]
To: [REDACTED]
Cc: [REDACTED]
Sent: Tuesday, 13 February 2007 17:47
Subject: RE: verzoek uitbreiding Lama immunisaties

Beste [REDACTED]

Dit punt (een werkbare constructie om immunisaties bij lama's uit te voeren) heb ik aangekaart bij de secretaris van de DEC ([redacted]).
Wij zullen op korte termijn een gesprek hebben met de voorzitter en secretaris van de DEC om dit punt te bespreken.

Kan jij in een kort schema aangeven:

Hoeveel immunisaties je het komende jaar wil uitvoeren

Het aantal lama's dat je per immunisatie wil gebruiken

De gemiddelde tijdsduur per immunisatie.

Heb je genoeg aan het aantal lama's wat je nu hebt gehuisvest? (9)

Wat is de door jullie gewenste rustperiode tussen 2 immunisaties? (nu is de afspraak: 2 maanden).

Kan je ook aangeven welke immunisaties nu worden uitgevoerd (waarvoor je toestemming van de DEC hebt gekregen?)?

Met vriendelijke groet,

[redacted]
Proefdierdeskundigen UU / UMCU

Van: [redacted]

Verzonden: dinsdag 13 februari 2007 17:19

Aan: [redacted]

CC: [redacted]

Onderwerp: verzoek uitbreiding Lama immunisaties

Beste [redacted]

Ik sprak vandaag [redacted] over de Lama immunisaties en hij vroeg of het mogelijk is om een uitbreiding van de immunisaties (aantal dieren), en verwezenlijken van een mate van flexibiliteit in wat betreft de duur van bepaalde immunisaties en de rustperiode tussen twee immunisaties in een zelfde dier. Dit is nodig doordat de Lama antichamen technologie is opgenomen als faciliteit van ABC en verwacht wordt dat wij veel aanvragen krijgen van de verschillende ABC groepen om voor hun Lama antilichamen te ontwikkelen.

Een constructie zoals dat geschetst door [redacted] in het begin om een DEC toestemming voor de bepaalde periode aan te vragen om een bepaald aantal immunisaties uit te voeren in de beschikbare dieren zou voor ons ideaal zijn. [redacted] vraag zich af of zo'n afspraak met DEC mogelijk is, en hij wil met jullie overleggen hoe we dit het best kunne aanvragen bij DEC. Is het mogelijk om op korte termijn een afspraak te maken tussen jullie en [redacted] om dit in details te bespreken?

Vriendelijke groeten,

[redacted]
[redacted]
Utrecht University
[redacted]
[redacted]
[redacted]

Tel: [redacted]

fax: [redacted]

URL: [redacted]



Universiteit Utrecht

[redacted]
[redacted]
[redacted]
De Uithof, Utrecht

18 februari 2007

[redacted] 07/03228

Academisch Biomedisch Centrum
DEC-ABC

[redacted]
ambtelijk secretaris
Telefoon 030 250 9247
Fax 030 250 5022
Huispost D 01.343
E-mail dec-abc@umcutrecht.nl

Onderzoeksproject : Ontwikkelen van lama zware keten antilichamen tegen
cellulaire receptoren en hun liganden betrokken bij kanker
DEC-nummer : 2007.III.01.013 (= 06/303)
GDL-nummer : Onbekend
Advies d.d. 16/02/2007 : Voorlopig positief advies tot 1 april 2007
Aantal en soort dieren : 2 extra lama's
Geldstroom : Intern

Geachte heer [redacted]

Op advies van de artikel 14 deskundige geeft de DEC een positief advies voor de wijziging in uw protocol zoals omschreven in uw mail d.d. 8 februari 2007. Hierin geeft u aan dat opnieuw bloed moet worden afgenomen bij 2 lama's wegens de slechte kwaliteit van RNA isolatie.

Daarnaast geeft de DEC toestemming voor het bestellen van 2 nieuwe lama's ter vervanging van de overleden lama's. Omdat deze lama's inmiddels al besteld zijn, merkt de DEC op dat u de nieuwe dieren pas NA toestemming van de DEC mag gebruiken voor immunisaties.

Conform het advies van de proefdierdeskundige wordt voorlopig toestemming verleend tot het uitvoeren van deze dierproef. De DEC verzoekt u in geval van vragen en/of opmerkingen deze te beantwoorden in een brief en zo nodig aangepaste formulieren als bijlage mee te zenden.

Namens de vergunninghouders,
het College van Bestuur UU en/of Raad van Bestuur UMC Utrecht,

[redacted]
[redacted]
[redacted]
ambtelijk secretaris DEC-ABC

C.c.: [redacted]